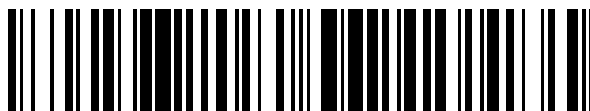


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 933**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61Q 7/02 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2007 E 07022015 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2060261**

54 Título: **Esteroides de C-19 para usos cosméticos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2016

73 Titular/es:

ATHENION AG (100.0%)
Gotthardstrasse 20
6304 Zug, CH

72 Inventor/es:

WINDISCH, MARTIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 574 933 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esteroides de C-19 para usos cosméticos

La presente invención se refiere a nuevos usos de compuestos esteroides de C-19, en particular a esteroides de C-19 que tienen una estructura de androsten-17-(OR4)-3-ona para usos cosméticos, en donde R4 es hidrógeno o alquilo o acilo no sustituido. La presente invención se refiere en particular a esteroides de C-19 seleccionados que tienen propiedades especiales útiles para ciertas aplicaciones, particularmente para controlar o influir en problemas de la piel y sus estructuras corporales asociadas, como celulitis, arrugas, tejidos adiposos, folículos pilosos o crecimiento capilar; para controlar o influir en la transpiración y glándulas sudoríparas apocrinas.

La piel, la hipodermis y los tejidos adiposos así como sus corpúsculos funcionales asociados, tales como folículos pilosos, glándulas de origen y función diferente, son órganos complejos influenciados por muchos factores. Esta complejidad se transforma en una complejidad de métodos convencionales para controlar e influir no solamente en la piel propiamente dicha, sino también en sus corpúsculos, órganos y tejidos asociados. Un campo de dichos métodos convencionales se puede concentrar en vías metabólicas dependientes de hormonas. Incluso dentro de las amplias posibilidades de interactuar con vías biológicas dependientes de hormonas existen diferentes niveles y sitios diana, incluyendo, por ejemplo, interactuar con enzimas implicadas en la biosíntesis de hormonas, tales como la aromatasas y la 5 α -reductasa, con receptores hormonales, tales como el receptor de estrógenos, el receptor de andrógenos (abreviadamente en lo sucesivo AR por la expresión inglesa *Androgen Receptor*), receptores de LH u otros receptores, o interactuar de manera más general por efectos sistémicos, tales como influir en la secreción de gonadotropina, aunque sin estar limitado a esto.

Sin embargo, tentativas anteriores en este campo adolecen de problemas de especificidad y efectos no deseados o dañinos que son particularmente críticos en caso de aspectos cosméticos de la piel, del cabello y tejidos y órganos asociados, tales como las glándulas sebáceas, las glándulas apocrinas y similares. A veces se usan extractos de orígenes naturales, no obstante con actividades poco entendidas o inespecíficas. En otros casos hay a su vez una presencia compleja y poco entendida de actividades, tanto agonistas como antagonistas, sobre receptores hormonales y sus consecuencias sobre las vías descendentes. Una tentativa a este respecto pone el foco sobre moduladores selectivos no esteroideos de receptores de andrógenos (abreviadamente SARM, por la expresión inglesa *Selective Androgen Receptor Modulators*).

El estudio de la 5 α -reductasa y de la naturaleza de su expresión específica en tejidos en el contexto de la generación de dihidrotestosterona en el cuerpo ha desarrollado los SARM para influir en los niveles de testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT). Solamente las células que expresan esta enzima pueden proporcionar por sus mismas cantidades suficientes de DHT. Por ejemplo, se han usado ampliamente sustancias tales como el esteroide finasterida o los no esteroides bicalutamida y flutamida. Hasta ahora no se conoce ninguna sustancia que sea capaz de extinguir los efectos androgénicos de la DHT en la medida de lo posible o incluso completamente, y que tenga al mismo tiempo efectos anabólicos. La aproximación más cercana a este objetivo consiste en sustancias capaces de aumentar el peso del músculo elevador del ano en ratas castradas y aumentar sólo ligeramente el peso de la próstata encogida.

Por tanto el objetivo de la presente invención es proporcionar aplicaciones mejoradas para una gama de aplicaciones valiosas para controlar e influir mejor en las condiciones de la piel, en las estructuras físicas asociadas con la piel, como tejidos adiposos, folículos pilosos y crecimiento capilar, funciones glandulares asociadas y actividades similares a las de las glándulas sudoríparas y otras glándulas que afectan a la piel y/o a la transpiración.

Para alcanzar este objetivo la presente invención proporciona compuestos esteroides de C-19 para aplicaciones particulares como se expone en las reivindicaciones adjuntas. En el marco de estas aplicaciones se hace uso de propiedades particulares que se ha encontrado que están asociadas a compuestos esteroides de C-19 específicamente seleccionados.

Sin limitarse a una cierta teoría el concepto de la presente invención se basa en las siguientes consideraciones.

El gen que codifica el receptor de andrógenos está situado en el cromosoma X. Puesto que los varones poseen solamente un cromosoma X, los defectos de este cromosoma tienen consecuencias notorias. Un feto con XY afectado se desarrolla fenotípicamente en una niña en vez de un verdadero niño.

Los andrógenos principales en los mamíferos son la testosterona y su metabolito más potente la dihidrotestosterona (DHT). El receptor de andrógenos (AR) relacionado es una proteína grande de por lo menos 910 aminoácidos. Cada molécula consiste en una parte que se une al andrógeno, una parte de dedo de zinc que se une al DNA en zonas sensibles a esteroides de la cromatina nuclear, y en una zona que controla la transcripción.

La testosterona se difunde desde la circulación al citoplasma de cualquier célula. Dependiendo de las enzimas presentes en el citoplasma y de sus actividades, una parte es metabolizada a estradiol por la aromatasas, una parte es reducida a DHT (5 α -reductasa) y otra parte permanece como testosterona (T). Tanto la T como la DHT pueden unirse al receptor de andrógenos y activarlo, aunque la DHT lo hace con un efecto más potente y prolongado. Cuando la DHT (o la T) se une al receptor, se escinde una parte de la proteína. La combinación AR-DHT se dimeriza combi-

nándose con una segunda AR-DHT, ambas son fosforiladas, y el complejo entero se mueve al núcleo celular y se une a elementos de respuesta a andrógenos en la región promotora de genes diana sensibles a andrógenos. El efecto transcripcional es amplificado o inhibido por co-activadores o co-represores.

5 En la pubertad muchos de los cambios físicos tempranos en los dos sexos son androgénicos (olor corporal de tipo adulto, mayor oleaginosidad de la piel y del cabello, acné, vello púbico, vello axilar, labio superior fino y patillas).

10 A medida que avanza la pubertad las características sexuales secundarias tardías en los varones se deben casi enteramente a los andrógenos (crecimiento continuado del pene, maduración del tejido espermatogénico y fertilidad, barba, voz más grave, mandíbula y musculatura masculina, vello corporal, huesos más pesados). En los varones, los cambios principales en la pubertad atribuibles al estradiol son la aceleración del crecimiento, el cierre del epifiseo, la terminación del crecimiento y (si ocurre) la ginecomastia. Si un feto 46,XY no puede responder a la testosterona ni a la DHT, solamente empezarán a manifestarse los aspectos no androgénicos del desarrollo masculino: formación de testículos, producción de testosterona y de la hormona antimulleriana (AMH) por los testículos y supresión de los conductos de Müller. En el nacimiento un niño con insensibilidad completa a andrógenos (abreviadamente CAIS, por la expresión en inglés *Complete Androgen Insensitivity*) aparenta ser una típica niña, sin ninguna razón de sospechar un cariotipo y nivel de testosterona incongruente, o carencia de útero.

15 La pubertad tiende a empezar un poco más tarde que en la media para las niñas. A medida que el hipotálamo y la pituitaria hacen que los testículos produzcan testosterona, empiezan a aparecer en la sangre cantidades más frecuentemente asociadas a niños. La mayor cantidad de LH estimula la conversión local de DHEA, desde las glándulas suprarrenales y de testosterona desde los testículos dentro de muchas partes corporales, en estradiol (enzima aromatasa), llevando finalmente a la distribución del tejido adiposo sobre el cuerpo característica de mujeres (caderas y senos). Aparece poco o ninguno vello púbico u otro vello androgénico, lo que a veces es una fuente de preocupaciones o vergüenza. El acné es raro.

20 Las mediciones hormonales en niñas púberes y mujeres con CAIS se caracterizan por niveles de testosterona totales en el margen superior de varones en vez de mujeres, niveles de estradiol ligeramente elevados por encima del intervalo femenino, niveles de LH ligeramente elevados y niveles de FSH normales.

25 Las mujeres adultas con CAIS tienden a ser más altas que la media, principalmente a causa de su comienzo tardío de la pubertad. Se dice que el desarrollo de los senos es superior a la media. La falta de respuesta a andrógenos impide un desarrollo usual del vello femenino adulto, incluyendo el vello púbico, axilar y del labio superior. En contraste, el cabello de la cabeza queda más completo que en la media, sin retroceso del cuero cabelludo o adelgazamiento con la edad. La poca profundidad de la vagina es variable y puede o no puede llevar a dificultades mecánicas durante el coito. Aunque los testículos se desarrollan bastante no excepcionalmente antes de la pubertad si no son eliminados, los testículos en adultos con CAIS se vuelven cada vez más distintivos, con células espermatogénicas inusuales y sin espermatogénesis.

30 Habrá también una ligera masculinización del esqueleto, con piernas y brazos proporcionalmente más largos y manos y pies más grandes que en la mujer XY media, y el tamaño de los dientes es más próximo al de los varones que al de las mujeres. Debido a que afecta la falta de andrógenos, la joven no presentará acné ni calvicie temporal, y desarrollará poco o ningún vello púbico o vello corporal auxiliar.

35 El efecto global es que mujeres con AIS completa o parcial tienden a ser excepcionalmente hermosas con altura superior a la media (para una mujer), piernas largas bien proporcionadas, senos generosos, sonrisas llamativas, una piel excepcionalmente clara y cabello exuberantemente denso.

40 Parece que las mujeres con AIS suelen ser inusualmente buenas deportistas o tal vez practican deporte con más probabilidad que otras mujeres. Se encontró que atletas femeninas de alto nivel tienen con frecuencia AIS cuando se analiza su sexo, según consta 1 de cada 500 mujeres atletas de nivel internacional padecen AIS, que es un orden de magnitud mayor que las estimaciones actuales de aproximadamente 1 de cada 5000 mujeres con AIS en la población femenina general. Actualmente, hay un interés considerable en esta asociación. Se supone que la AIS completa representa un valioso modelo para el rendimiento femenino en deportes.

45 Por lo tanto el fenotipo CAIS o PAIS es una representación útil de la escasez de efectos andrógenos.

50 Los andrógenos ejercen sus efectos uniéndose al receptor de andrógenos (AR) altamente específico. Las proteínas del receptor tienen una organización bien definida de sus dominios y están disponibles estructuras de alta resolución para el dominio de unión al ligando (LBD) en el extremo C, con diferentes ligandos agonistas y antagonistas unidos y el dominio de unión al DNA de dedo de zinc (abreviadamente DBD, por la expresión inglesa *DNA-Binding Domain*).

55 Estudios estructurales del dominio de unión a ligandos de varios receptores de andrógenos (AR) han mostrado que las propiedades dinámicas de la hélice 12 (H12) en el extremo C son el principal determinante del modo de activación de estos receptores. La H12 presenta una alta movilidad y diferentes conformaciones en ausencia de ligando. Por unión a ligandos la H12 se estabiliza en una posición precisa para sellar la cavidad de unión a ligandos y terminar el ensamblaje del dominio la función de activación (AF-2). Los anti-andrógenos pueden actuar impidiendo la re-

colocación de la hélice 12 carboxilo-terminal móvil de la cavidad de unión a ligandos que bloquea la función de transactivación (AF-2) dependiente de ligandos situada en el dominio de unión a ligandos del AR.

5 Se ha demostrado que el receptor de andrógenos contiene dos funciones de transactivación: una está representada por una ranura hidrófoba estructuralmente definida en la superficie del LBD, formada por los residuos de las hélices 3, 4, 5 y 12 (AF-2), mientras la otra representa el dominio en el extremo N (abreviadamente NTD, por la expresión en inglés *N-Terminal Domain*) estructuralmente flexible y se denomina AF1. Los determinantes principales para la transactivación representan el NTD. Potencialmente el NTD está implicado en múltiples interacciones proteína-proteína y la longitud de este dominio ha sido positivamente correlacionada con la actividad de AF1 para miembros diferentes de la superfamilia de receptores nucleares.

10 Todos los miembros de la superfamilia de receptores nucleares de reguladores transcripcionales eucariotas contienen una función de activación 2 (AF2) altamente conservada en el dominio carboxilo-terminal de unión a hormonas, y para algunas, una función de activación 1 adicional en la región NH(2)-terminal que no está conservada. La base molecular de AF2 es el reclutamiento dependiente de hormonas de co-activadores que contienen el resto LXXLL en una ranura hidrófoba en el dominio de unión a ligandos. En el receptor de andrógenos (AR), AF2 solo se une débilmente a los co-activadores que contienen el resto LXXLL y en su lugar media una interacción dependiente de andrógeno con el dominio NH(2)-terminal del AR requerido para su función fisiológica.

15 Dos regiones α -helicoidales median la interacción NH(2) y carboxi-terminal dependiente de andrógenos. La FXXLF en el dominio NH(2)-terminal del AR media la interacción con AF2 y es el sitio de interacción predominante dependiente de andrógenos. Esta secuencia FXXLF y una segunda secuencia NH(2)-terminal WXXLF interactúan con diferentes regiones del dominio de unión a ligandos para estabilizar el complejo del receptor de hormonas y pueden competir con el reclutamiento de AF2 de co-activadores que contienen el resto LXXLL. La testosterona es un andrógeno más débil que la DHT debido a FXXLF en el AR dependiente de T menos favorable e interacciones del resto LXXLL de coactivadores en AF2.

20 Las estructuras de la unión a ligandos del AR muestran una cierta flexibilidad de varios residuos enterrados en la cavidad de la unión a ligandos que puede acomodar una variedad de estructuras de ligando. La estructura del ligando propiamente dicha (dimensión, presencia y posición de enlaces insaturados que influyen en la geometría del núcleo esteroideal o en las propiedades electrónicas de los átomos vecinos, etc.) determina el número de interacciones que puede producirse con el dominio de unión. La geometría de los átomos que forman interacciones electrostáticas en los dos extremos del núcleo esteroideal parece ser principalmente responsable de la afinidad más alta, medida experimentalmente, para la DHT en comparación con la testosterona. En contraste, el esteroide androgénico tetrahydrogestrinona (THG), utilizado en el dopaje deportivo que posee la afinidad más alta, establece más contactos de van der Waals con el receptor que otros esteroides. La DHT tiene una estructura más plana que la testosterona y por lo tanto encaja mejor en la cavidad de unión a ligandos.

25 La 5 α -reductasa, el sistema enzimático que metaboliza testosterona a dihidrotestosterona, está presente en dos isoformas. La isoforma tipo 1 está compuesta de 259 aminoácidos, tiene un pH óptimo de 6-9 y representa el "tipo cutáneo"; está localizada principalmente en los sebocitos pero también en los queratinocitos epidérmicos y foliculares, células dermopapilares y glándulas sudoríparas, así como en fibroblastos de la piel genital y no genital. La isoforma tipo 2 está compuesta de 254 aminoácidos, tiene un pH óptimo de aproximadamente 5,5 y está localizada principalmente en el epidídimo, las vesículas seminales, la próstata y la piel genital fetal, así como en la vaina de la raíz interna del foliculo piloso y en los fibroblastos de la piel genital adulta normal. Los genes que codifican las isoformas tipo 1 y tipo 2 se encuentran en los cromosomas 5p y 2p, respectivamente, y cada uno consiste en 5 exones y 4 intrones.

30 La isoforma tipo 1 no es detectable en el feto, se expresa transitoriamente en la piel y el cuero cabelludo de los recién nacidos, y se expresa permanentemente en la piel desde el tiempo de la pubertad. La isoforma tipo 2 se expresa transitoriamente en la piel y el cuero cabelludo de los recién nacidos. La de tipo 2 es la isoforma predominante detectable en la piel genital fetal, las glándulas sexuales accesorias masculinas y en la próstata, incluyendo en la hiperplasia prostática benigna y en tejidos adenocarcinomas de la próstata. Las dos isoformas se expresan en el hígado, pero solamente después del nacimiento. Mutaciones en la isoforma tipo 2 causan el pseudohermafroditismo masculino y se han descrito muchas mutaciones en diversos grupos étnicos. Individuos 46XY afectados tienen niveles plasmáticos de testosterona de altamente normales a elevados con menores niveles de la DHT y elevadas relaciones testosterona/DHT. En el nacimiento tienen genitales externos ambiguos de manera que se cree que son niñas y así suelen criarse. Sin embargo, se produce normalmente la diferenciación de Wolff y tienen epidídimos, conducto deferente y vesículas seminales. Con frecuencia la virilización ocurre en la pubertad probablemente con un cambio en el rol de género. La próstata en la edad adulta es pequeña y rudimentaria y el vello facial y corporal está ausente o disminuido. La calvicie no ha sido descrita. La espermatogénesis es normal si los testículos están descendidos.

35 40 45 50 55 Los análisis clínicos bioquímicos y moleculares de la genética de la deficiencia de 5 α -reductasa 2 destacan la importancia de la DHT en la diferenciación sexual masculina y en la patofisiología masculina. La isoenzima tipo 1 puede jugar un papel importante en la fisiología androgénica de varones normalmente virilizados y puede contribuir a la masculinización en varones deficientes en la del tipo 2 en el momento de la pubertad.

Se han detectado altos niveles de actividad de la 5 α -reductasa en las glándulas apocrinas humanas, y se ha encontrado que la concentración de dihidrotestosterona era más alta que la de testosterona en la fracción nuclear de la piel de pacientes que padecen un olor excesivo o anormal que procede del sudor apocrino (osmidrosis). También las células óseas contienen la isoenzima tipo 1. La inhibición *in vivo* de las dos isoenzimas puede causar una incidencia elevada de impotencia, disminución de la libido, trastornos de eyaculación y ginecomastia. Los huesos permanecen no afectados.

El AR está ampliamente distribuido en los tejidos reproductores y no reproductores, incluyendo la próstata y las vesículas seminales, los genitales externos masculinos y femeninos, la piel, los testículos, los ovarios, el cartílago, las glándulas sebáceas, los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas, el músculo cardíaco, la musculatura esquelética y la musculatura lisa, las células vesiculares gastrointestinales, las células foliculares tiroideas, la corteza suprarrenal, el hígado, la glándula pineal y numerosas regiones cerebrales corticales y subcorticales, incluyendo las motoneuronas espinales. Esta amplia distribución del receptor necesita ser cartografiada con el tipo particular y la concentración de cofactores que están presentes en cada tipo de tejido y células. Esto proporcionará un cuadro más preciso del posible complejo de receptores nucleares que se puede unir en cada caso después de la activación de ligandos.

Recientemente se ha identificado una nueva familia de moléculas no esteroideas con selectividad y especificidad para el AR. Usando métodos de cribado molecular que se dirigen a la activación transcripcional del AR humano, en combinación con ensayos celulares discriminatorios y esfuerzos químico-médicos en la relación estructura-actividad se sintetizaron varias series de moléculas distintas que poseen una actividad antagonista, agonista o agonista parcial. Estas moléculas se denominaron "moduladores selectivos de receptores de andrógenos" (SARM).

Se han descubierto y caracterizado los SARM de varias estructuras químicas y se han desarrollado clínicamente compuestos principales con una especificidad para los AR muy mejorada, perfiles farmacocinéticos *in vivo* y superior grado de selectividad para tejidos, y se espera que amplíen notoriamente las aplicaciones clínicas de andrógenos. Con el progreso rápido en el descubrimiento de los SARM y una demanda creciente del diseño de fármacos basado en dicho mecanismo, se han dedicado cada vez más esfuerzos de investigación a los mecanismos de actuación de la selectividad para tejidos observada de los SARM. Las diferentes series de moléculas contienen miembros individuales que muestran preferencias selectivas para ciertos tejidos o actividades (es decir tróficas en el músculo, retroalimentación fuerte o muy débil de las gonadotropinas) y unas relaciones de actividad ampliamente diversas en los tejidos sexuales accesorios (próstata, vesícula seminal) frente a otras respuestas sistémicas periféricas (es decir, de músculos) o del sistema nervioso central.

El uso de andrógenos anabólicos esteroideos es difícil ya que está asociado con hepatotoxicidad, un potencial de estimulación prostática, acciones virilizantes y otros efectos secundarios que resultan de su reactividad cruzada con receptores esteroideos relacionados. Si un SARM anabólico usado para tratar debilidad u osteoporosis fuese de naturaleza esteroidea debería ser ni aromatizable ni reducible en la posición C5 del esqueleto de esterol.

Hasta ahora no se ha desarrollado ningún SARM que sea capaz de bloquear los efectos androgénicos causados por la DHT (crecimiento o pérdida de cabello, producción exagerada de sebo, crecimiento de la próstata, crecimiento de células cancerosas) y a la vez ejercer efectos anabólicos similares a los de la testosterona.

En la presente invención se ha encontrado sorprendentemente que un cierto grupo de compuestos esteroideos de C-19 muestra efectos significativos positivos que son útiles para muchos usos cosméticos que se describirán más detalladamente más adelante, en particular usos aplicados a la piel. Los compuestos esteroideos de C-19 seleccionados de acuerdo con la presente invención para estos usos beneficioso están basados en la propiedad de una alta afinidad de unión al receptor de andrógenos (AR), disminuyendo sin embargo las actividades androgénicas típicamente por un efecto de bloqueo natural de los andrógenos (corporales), tales como testosterona y especialmente dihidrotestosterona (DHT), de los AR, ejerciendo al mismo tiempo actividades anabólicas en tejidos y órganos diana y sus condiciones ambientales.

De acuerdo con la presente invención, se puede determinar en consecuencia el uso seleccionando el compuesto esteroide de C-19 que tenga tanto un efecto bloqueante contra la unión de la DHT a los AR (que se puede medir en estudios de unión a la DHT como compuesto de referencia) como un efecto anabólico (que se puede medir determinando un aumento en la producción de colágeno en células de referencia sensibles a dicho aumento, tales como los fibroblastos). El uso se puede determinar adicionalmente por una cantidad administrada adecuada para efectuar la unión a los AR y el efecto anabólico, y por un estado de aplicación apropiada, tales como tipo de usuario o tipo del sitio u órgano diana que sea positivo a los AR (esto es que tenga receptores de andrógenos medibles) o que sea capaz de transportar las actividades antes mencionadas *in vivo* al sitio u órgano diana final designado en el usuario.

Sorprendentemente se han encontrado que, compuestos que tienen una alta potencia con respecto a la disminución o supresión completa de efectos androgénicos en vías biológicas, al mismo tiempo que aumentan las actividades anabólicas en los sitios diana de relevancia particular para aplicaciones cosméticas, se asocian a una estructura de androsten-17-ol-3-ona, exceptuando la testosterona, en donde compuestos incluso más potentes para producir los efectos deseados de la invención están definidos con más detalle por un doble enlace 1-eno y/o un doble enlace 4-eno, y/o por un sustituyente unido al grupo 17-ol (hidroxilo) en la estructura común de los esteroideos de C-19.

En realizaciones más preferidas dirigidas a seleccionar compuestos esteroides de C-19 entre el grupo de compuestos antes definidos que incluso sean más potentes para realizar la presente invención, el compuesto de esteroide de C-19 tiene, adicionalmente

(i) efecto bloqueante sobre los AR, combinado con

5 (ii) aumento de las actividades anabólicas,

los siguientes efectos o propiedades, solos o combinados:

(iii) el compuesto no es aromatizado por la aromataasa;

(iv) el compuesto no es reducido por la 5 α -reductasa;

(v) el compuesto inhibe la 5 α -reductasa;

10 (vi) en forma de su metabolito oxidado en C-17, el compuesto presenta una mayor inhibición de la aromataasa.

Cada una de las propiedades (iii) a (vi) antes mencionadas, solas o en combinación, cuando se combinan con las actividades principales en el bloqueo de los AR y en el aumento anabólico, lleva a un reabastecimiento o bloqueo adicional de las hormonas o de los metabolitos similares a hormonas, que de otra manera contrarrestarían los efectos deseados de acuerdo con la invención. Por ejemplo, cuando el compuesto seleccionado no es metabolizado por la aromataasa o por la 5 α -reductasa o por ambas, no se generan ni los estrógenos ni los metabolitos similares a estrógeno ni los metabolitos androgénicamente activos en el sitio diana, a saber la piel y los órganos relacionados, los tejidos y las glándulas, disminuyendo de este modo más los efectos androgénicos y al mismo tiempo aumentando los efectos anabólicos. Las virilizaciones exageradas pueden disminuirse eficazmente. Una inhibición adicional de la 5 α -reductasa reduce aún más las actividades androgénicas. Además, cuando los compuestos de la presente invención son oxidables por 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa después de una aplicación *in vivo*, pueden convertirse en inhibidores más potentes de la aromataasa, modulando por tanto adicionalmente las actividades en el sitio diana, valiosas para ciertas aplicaciones.

De acuerdo con la presente invención, en consecuencia se puede determinar el uso seleccionando el compuesto esteroide de C-19 que tenga los efectos o propiedades (iii) a (vi) antes mencionados, solos o en combinación. Estos efectos o propiedades (iii) a (vi) se pueden medir consecuentemente por métodos conocidos. Por ejemplo, la actividad de la 5 α -reductasa se puede medir por un método descrito por Mitamura et al., en *Analytical Sciences* 21, 1241-1244 (2005). El uso de acuerdo con la presente invención se puede determinar con más detalle por la administración de una cantidad adecuada del compuesto y por una condición de aplicación apropiada, tal como tipo de usuario o tipo del sitio u órgano diana que facilitan los efectos o propiedades (iii) a (vi) antes mencionados, solos o en combinación.

La naturaleza esteroidea del compuesto usado de acuerdo con la reivindicación 1 implica ciertas ventajas adicionales. Por ejemplo, la cualidad de convertirse intracelularmente por 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 en un inhibidor esteroideo de aromataasa más potente. Puesto que el compuesto por sí mismo puede mostrar efectos anabólicos puede compensar la pérdida de testosterona y ayudar a bloquear la DHT. Adicionalmente, gracias a su estructura de tipo esteroideo, el compuesto de la presente invención muestra propiedades hidrófobas que pueden facilitar de manera significativa las administraciones tópicas.

En la presente invención se hace uso para los fines cosméticos especificados en la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos descritos en la reivindicación 1.

Con el fin de asegurarse de que los compuestos no se aromatizan, asegurando incluso una fuerte afinidad a los AR, teniendo al mismo tiempo el potencial de satisfacer las condiciones (iv) a (vi) antes mencionadas, los compuestos se definen de modo que b es un enlace doble, R2 es hidroxilo y R3 es un grupo metileno y R4 es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆ o un grupo acilo de C₁ a C₆. Son también particularmente preferidos 4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona (4-hidroxitestosterona; 4-OHT) (en donde a es un enlace sencillo, b es un enlace doble y c es un enlace sencillo, R2 es OH y R4 es hidrógeno), 17 β -hidroxi-6-metilenandrost-1,4-dieno (en donde a y b son enlaces dobles, R2 y R4 son respectivamente hidrógeno) y los ésteres correspondientes en donde R4 significa un grupo acilo de C₁ a C₆ y sus sales.

Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención incluyen también los que se metabolizan a los compuestos antes definidos.

Además se prefiere usar compuestos que tengan predominantemente actividades anabólicas en las células diana, en lugar de simples efectos androgénicos. Más preferibles se usan los compuestos que presenten también efectos apoptóticos en las células diana.

No solamente en teoría sino también en la práctica los compuestos usados de acuerdo con la presente invención y en particular 4-OHT y sus compuestos análogos relacionados son las sustancias anabólicas ideales. Permanecen tal

5 cual y no experimentan aromatización ni 5α -reducción. Por unión a los AR con mayor afinidad que la DHT, sin ejercer sustancialmente o incluso suprimiendo el mínimo efecto androgénico, impiden la unión de la DHT a este receptor, incluso su unión al receptor de andrógenos conduce sustancialmente o incluso exclusivamente a efectos anabólicos. Esto se puede deducir de tres diferentes aplicaciones tópicas a la piel. En las zonas de la piel de las nalgas aumentan anabólicamente la concentración de fibras de colágeno, en las glándulas sudoríparas apocrinas de las axilas impiden inmediatamente la producción dependiente de andrógenos de ácidos grasos volátiles responsables del olor corporal más o menos desagradable, y en la cara y otras zonas propensas a acné reducen el tamaño y la capacidad de las glándulas sebáceas. Puesto que las glándulas apocrinas y las glándulas sebáceas presentan actividad de la isoenzima tipo 1 correspondiente de la 5α -reductasa, produciendo por tanto DHT, los efectos observados se pueden deber a una inhibición de esta isoenzima. El precursor inmediato de la 4-OHT y un compuesto próximo es la 4-hidroxiandrostendiona, que se sabe que puede inhibir la 5α -reductasa. La 4-OHT también puede inhibir esta enzima (probablemente ambas isoformas).

15 Aunque la patente EP0307135A puede describir parcialmente algunos compuestos que pueden estar abarcados por la fórmula antes mencionada, su concepto terapéutico se refiere solo a inhibición de aromataza, o si está relacionado con una posible actividad androgénica, a un efecto inhibitor en la biosíntesis de estrógenos por una disminución de la secreción de gonadotropina (es decir efectos sistémicos que necesitan acciones vía glándulas generativas, ovarios, efectos asociados a la LH y similares). Los conceptos de la presente invención son sin embargo diferentes y por tanto se seleccionan compuestos por criterios de selección claramente diferentes en términos de efectos ejercidos directamente en el sitio de interés, por consideraciones dirigidas, solas o en combinación, al estado de los receptores de las células o tejidos diana; al modo de administración; al grupo de personas que se ha de tratar; y a ciertos usos indicados. La descripción de la patente de EE.UU. 2.762.818A no va más allá de usar como implicación médica 4-hidroxitestosterona y sus ésteres para tratar un estado de deficiencia androgénica propiamente dicho. No se menciona la propiedad especial de no ser aromatizada a estrógenos ni reducida a DHT, puesto que estas vía metabólicas eran desconocidas en aquel momento (1956). Además no tenía la finalidad ni el hallazgo que sugeriría una actividad bloqueante de andrógenos de la cual se podrían haber deducido los usos de acuerdo con la presente invención. Además, la patente de EE.UU. 2003/0229063A se refiere a bajas relaciones de andrógenos a estrógenos en varones (lo que lleva a trastornos endocrinos) y solamente para este fin se intenta utilizar 4-hidroxitestosterona basándose en un demostrado efecto inhibitor directo de aromataza solo con el fin de reducir los niveles de estrógenos.

30 En el documento WO 2005/062760 se estudian posibles funciones del receptor de andrógenos (AR) en la carcinogénesis de próstata y en el cáncer de mama, y se presentan métodos para diagnosticar el cáncer de mama analizando la presencia del AR. Sin embargo, en términos de conceptos terapéuticos, el documento WO 2005/062760 se limita a controlar el AR propiamente dicho, no la actividad mediada por andrógenos, en el contexto del desarrollo de las glándulas mamarias inhibiendo la actividad del AR. Por otra parte, el documento de EE.UU. 2003/0199487A1 pretende aumentar gradualmente los niveles androgénicos para el fomento de masa libre de grasa y el rendimiento atlético sin los efectos secundarios asociados a la DHT, vía del metabolito 4-hidroxiandrostendiona y de la hormona precursora de 4-androstendiona.

35 El documento WO 2007/131736A describe el uso de 4-hidroxitestosterona para el tratamiento de tumores, en particular el cáncer de mama.

40 El documento WO 92/05763A describe esteroides de C-19 que tienen dos sustituyentes en C-16 del armazón esteroideo que se aplican sobre todo a usos terapéuticos y no muestran una significativa actividad androgénica, antiandrogénica ni anabólica. El documento WO 92/07586A se refiere a formulaciones de los mismos esteroides de C-19 que en el documento WO 92/05763A que usan un intensificador de penetración retinoide.

El documento JP 62 132810 A describe un derivado 17-cíclico-etilen-cetal de testosterona para el crecimiento del cabello y el tratamiento del acné.

45 Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención tienen preferiblemente una afinidad de unión al receptor de andrógenos (AR) más alta que la DHT; más preferiblemente, la afinidad de unión es alta, teniendo una afinidad específica al AR en el intervalo de $CI_{50} \leq 500$ nM, preferiblemente ≤ 100 nM y más preferiblemente ≤ 50 nM, en donde la CI_{50} se define como la concentración del compuesto que se requiere para reducir la unión específica de un compuesto de referencia, 5α -dihidrotestosterona (DHT), en un 50%. Los valores de CI_{50} se pueden determinar por métodos conocidos usando la DHT marcada radiactivamente como compuesto de referencia, por ejemplo por un método estándar de adsorción en carbón vegetal recubierto con dextrano, como ha sido descrito por Raynaud et al., *J. Steroid Biochem.* 6, 615-622 (1975), usando concentraciones de referencia de 1 nM de [3 H]-DHT radiomarcada, o por métodos similares de determinación de la CI_{50} descritos en la bibliografía. Debido a que la concentración del AR en la célula diana es muy baja, típicamente en aproximadamente el intervalo nanomolar, las diferencias en las constantes de unión son significativas del orden considerado en la presente invención.

55 Si no se tienen otras informaciones o datos, el estado de los receptores de las células diana o de los tejidos diana respecto al AR y posiblemente a otros receptores se puede determinar y, si se desea, cuantificar por métodos estándares conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo inmunoensayos que implican anticuerpos específicos para el AR o específicos para otros receptores, ensayos de hibridación de DNA y/o RNA, o ensayos de amplificación por PCR que impliquen sondas de ácidos nucleicos específicas para el AR o específicas para otros receptores.

Los compuestos usados de acuerdo con la invención se usarán en cantidades eficaces contra los estados indicados.

En experimentos realizados con los compuestos usados de acuerdo con la presente invención, se ha podido mostrar que tenían excelentes capacidades de penetración en la piel de manera que se podía alcanzar el efecto deseado con una simple administración tópica de, por ejemplo, una pomada, una loción o una crema etc., que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención a una zona de un usuario que necesite tratamiento. Después de la administración tópica el/los compuesto/s penetra/n a través de la piel y se concentra/n en el tejido graso. En realizaciones preferidas, el compuesto de la presente invención se combina con un intensificador de la penetración en la piel.

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención, la 4-hidroxitestosterona, ha sido descrito por ejemplo en la patente de EE.UU. 2.762.818 A y está comercialmente disponible (p. ej., de Bulk Nutrition, Graham, NC, USA- véase *bulknutrition.com* para más información; WINKOS GmbH D-79189 Bad Krozingen, DE). Los derivados, particularmente los ésteres y sales, de la 4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona preferida, incluyen grupos ésteres adecuados, tales como grupos acilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclicos o aromáticos, como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y benzoilo, aunque sin limitarse a los mismos. Los ésteres se pueden formar con el grupo 4- y/o 17-hidroxi, preferiblemente con el grupo 17-hidroxi. Sus sales y ésteres se pueden preparar también por métodos conocidos (véase, por ejemplo la patente de EE.UU. 2.762.818 A).

Los compuestos y preparaciones o composiciones usados de acuerdo con la invención se pueden administrar en una variedad de formas por vía tópica, por ejemplo, en forma de pomada, crema, loción, gel, pulverización, polvo, aceite o parche transdérmico, comprendiendo también formas de uso de depósito (incluyendo pelets).

La cantidad aplicada depende de la edad, del peso, del estado del usuario y de la forma de administración; por ejemplo, la dosificación adoptada para administración oral a seres humanos adultos puede variar desde aproximadamente 10 a aproximadamente 150-1000 mg por aplicación, de 1 a 5 veces al día.

La invención incluye el uso de los compuestos específicos como los descritos en la reivindicación 1 en asociación con un vehículo o diluyente.

Para uso tópico la composición se puede formular incluyendo, por ejemplo, aceites y grasas vegetales, tales como aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de hueso de melocotón, aceite de ricino; extractos de plantas; aceites esenciales; además ceras vegetales y aceites sintéticos y de animales; grasas y ceras, tales como ácido esteárico y ésteres estearatos, ácido láurico y ésteres láuricos, ésteres de sorbitano, alcoholes cetooarílicos; lecitina, alcoholes de lanolina, caroteno, fragancias, alcoholes mono- o poli-hidroxilados, urea, tensioactivos, tales como Poloxamers, Tweens y similares; conservantes y colorantes, etc. Se prefiere la formulación en forma de emulsión del tipo aceite en agua o de agua en aceite.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, goma natural, agar-agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).

El contenido de compuesto de una composición adecuada puede estar entre 0,0001 y 20% en peso, preferiblemente de 0,6% hasta 10% en peso, más preferiblemente entre 1 y 5% en peso del compuesto de acuerdo con la invención. Un intervalo usual es de 0,6 a 5% en peso.

Si se mezclan sustancias para fomentar la penetración en la piel su contenido, cuando se usan hialuronidasas, puede ser por ejemplo, entre 0,01 y 1% en peso, preferiblemente entre 0,05 y 0,2% en peso, cuando se usa dimetilisorbida o DMSO, entre 1 y 25% en peso, preferiblemente entre 5 y 10% en peso.

En una realización particular de la presente invención los compuestos antes descritos se formulan en una forma de administración tópica adecuada con un disolvente adecuado. Como disolvente particularmente eficaz en términos de excelente solubilidad para el tipo de compuestos de acuerdo con la presente invención, en combinación con la ayuda eficaz para su penetración en el epitelio, se ha encontrado dimetilisorbida (también denominada Arlasolve DMI; disponible en ICI), sola o en combinación con otros vehículos o disolventes, por ejemplo, alcoholes o polioles, tales como etanol, polietilenglicol, propilenglicol y sus mezclas, y posiblemente otros ingredientes antes descritos.

Si se desea los efectos antes descritos se pueden suplementar usando adicionalmente un inhibidor de 5 α -reductasa en una cantidad eficaz suficiente para inhibir la 5 α -reductasa y/o un compuesto antiandrógenos o SARM en una cantidad eficaz para bloquear el AR. A este respecto, los inhibidores de la 5 α -reductasa, tales como finasterida, 6-azaesteroides y otros compuestos que se sabe que inhiben la 5 α -reductasa de tipo 1 o tipo 2, o que inhiben doblemente tanto el tipo 1 como el tipo 2, se pueden usar en combinación con los compuestos antes descritos. Además, se puede usar en combinación un compuesto antiandrógenos o SARM conocido como tal, como bicalutamida o flutamida.

A continuación se presentan realizaciones preferidas pero no limitativas, en donde los compuestos usados de acuerdo con la reivindicación 1 pueden mostrar sus efectos en campos de aplicación particularmente eficaces.

La presente invención no se dirige a tratamientos terapéuticos.

Crecimiento del cabello

La alopecia androgénica es la causa más frecuente de la pérdida de cabello que afecta hasta el 50% de los hombres y al 40% de las mujeres a la edad de 50 años. Este proceso continuo da como resultado una forma de alopecia que sigue un patrón definido en aquellos individuos que están genéticamente predispuestos. Aunque clínicamente diferente se supone que las vías patógenas que llevan a este tipo de pérdida de cabello son similares en ambos sexos. La alopecia androgénica se puede definir como un proceso dependiente de la DHT con una miniaturización continua de los folículos pilosos sensibles. Hasta hoy no hay explicación del hecho de que la DHT lleve por una parte a la alopecia androgénica y por otra a un crecimiento de la barba dependiente de andrógenos.

Los andrógenos específicamente de sitios afectan al crecimiento del cabello humano después de la pubertad a través de receptores de andrógenos en las papilas dérmicas que transactivan genes diana que actúan junto con coactivadores (Itami and Inui, *J. Investig. Dermatol. Symp. Brok.* 2005, 10(3), pp. 209-211). Los folículos pilosos humanos, que están distribuidos en sitios variados y específicos del cuerpo, manifiestan una marcada sensibilidad al crecimiento dependiente de andrógenos. Las células papilares dérmicas (CPD) de la barba, de las axilas y del cuero cabelludo frontal poseen las características de células diana de andrógenos. Estas células muestran una expresión fuerte de receptores de andrógenos. La expresión de la 5 α -reductasa isotipo 2 está restringida a las células papilares dérmicas de la barba y del cuero cabelludo frontal. Aparentemente, las CPD median las señales de andrógeno a las células foliculares epiteliales en una manera paracrina. En la barba su actividad es tres veces más alta que en el cuero cabelludo occipital (Ando et al., *Br. J. Dermatol.* 141(5):840-845 (1999)). La enzima predominante en el cuero cabelludo no occipital y la barba es la isoenzima de tipo 2. Los folículos pilosos del cuero cabelludo occipital no contienen receptores de andrógenos (Itami et al., *J. Dermatol. Sci.* 7 Suppl., S98-103 (1994)).

Sin afectar las vías biológicas de acuerdo con la presente invención, la testosterona sería transferida a dihidrotestosterona vía 5 α -reductasa localmente, donde se genera el fuerte efecto androgénico de la DHT. El tratamiento y la profilaxis de la hiperplasia prostática benigna (HPB) usando finasterida, un inhibidor de la isoenzima 5 α -reductasa de tipo 2, han demostrado que es esta enzima la que proporciona la DHT a los folículos pilosos de las zonas del cuero cabelludo en las que ocurre la alopecia androgénica. La unión de la DHT al receptor de andrógenos en las células de las papilas dérmicas de las zonas específicas lleva a un retroceso de pelo terminal a pelo veloso (alopecia androgénica). Como consecuencia los folículos pilosos del cuero cabelludo, aunque inalterados en número, solamente producen pelo veloso. Hay una pérdida de cabello progresiva. En vez de agotar la fuente de la DHT, el bloqueo del receptor de andrógenos contra la DHT se dirige a un efecto reparador del pelo o incluso que vuelva a crecer el pelo del cuero cabelludo. Las células papilares dérmicas de los folículos pilosos en la calvicie contienen niveles más elevados de receptores de andrógenos que los del cuero cabelludo sin calvicie. Por tanto, los compuestos de la presente invención son muy valiosos para promover el crecimiento del pelo en el cuero cabelludo.

Sin embargo, se presenta una situación distinta en regiones del cuerpo diferentes del cuero cabelludo. A veces, los pelos que crecen en exceso en otras partes del cuerpo son una molestia. Se eliminan convencionalmente por depilación o epilación. La epilación con cera caliente restablece el crecimiento del pelo en muchos folículos pilosos durmientes (pelo telógeno), aumentando de este modo la frecuencia y el dolor de la epilación con cera caliente. El pelo púbico y axilar es menudo o está ausente en la CAIS. Los cultivos celulares correspondientes contienen como andrógeno predominante testosterona y solamente trazas de DHT. No se puede prevenir el crecimiento de pelos no deseados en regiones correspondientes del cuerpo bloqueando la 5 α -reductasa. De acuerdo con la presente invención esto es posible con el bloqueo del receptor de andrógenos contra la DHT. En casi todos los folículos pilosos (con la excepción del cuero cabelludo y del pelo púbico y axilar) células específicas de las papilas dérmicas son activadas por DHT para promover el crecimiento del pelo. Si se tratan tópicamente las zonas correspondientes de la piel con por ejemplo 4-OHT, o un compuesto análogo de la presente invención, el pelo que brota desde los folículos pilosos correspondientes crece escasamente, y muestra estructuras y colores diferentes que antes del tratamiento. Los pelos del cuerpo crecen más lentamente y menos densamente y además son más finos y más rubios. Después de seis meses la mayoría de los folículos está produciendo solamente pelo veloso.

Por consiguiente, el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención lleva a efectos, deseables dependiendo de la diana de la aplicación, es decir a una reducción de la formación de pelos terminales en la región de los pelos corporales (regiones diferentes del cuero cabelludo), mientras hay una recuperación de los pelos terminales en el cuero cabelludo. Por esto los compuestos de la presente invención brindan una doble eficacia en el crecimiento del pelo.

Celulitis y síntesis de colágeno

La celulitis es un problema cosmético que resulta de una estructura subcutánea inestable y especialmente de la región en o entre el tejido adiposo y el tejido cutáneo. Para estabilizar estas estructuras, son factores relevantes proteínas estructurales y fibras elásticas, y usualmente están implicadas células fibroblastos en la generación de dichas proteínas estructurales y fibras.

Se ha encontrado que a causa de la presencia de receptores de andrógenos, por lo menos parcialmente, en células diana relevantes implicadas en la formación de celulitis, se puede hacer un uso eficaz de la doble actividad asociada a los compuestos de la presente invención, es decir la unión al AR sin, no obstante, tener efectos androgénicos sus-

tanciales, mostrando al mismo tiempo actividades anabólicas sobre las células diana relevantes, tales como fibroblastos. La selección de los esteroides preferidos de acuerdo con la presente invención bloquea por consiguiente el AR contra los efectos de andrógenos de origen natural, tal como la DHT, mientras estimulan preferiblemente la generación de proteínas estructurales y fibras elásticas, y en particular la síntesis de colágeno vía su efecto anabólico.

5 Se ha encontrado que los receptores de andrógenos están presentes en la piel humana (véase, por ejemplo, Liang et al., *J. Invest. Dermatol.* 1993, 100(5), pp. 663-666 (1993)). Además, los mejores efectos androgénicos pueden ser bloqueados, lo más acusado es una estimulación de los efectos anabólicos y notablemente la formación de colágeno (basándose en una observación realizada por ejemplo por Meier et al. en *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(6), p. 2033-241 (2004)).

10 La observación de que el tratamiento tópico de la piel sobre las zonas predilectas de la celulitis con una preparación que contiene 4-OHT conduce en cuatro semanas a una solidificación considerable de la piel confirma que esta preparación tiene un efecto anabólico. El mecanismo subyacente de este reforzamiento de la piel es aparentemente un aumento drástico de fibras de colágeno en la piel acompañado de una marcada disminución y un encogimiento de los adipocitos atrapados en la malla de fibras de colágeno. La celulitis muestra un patrón difuso de extrusión del tejido adiposo subyacente en la dermis. La zona límite entre las dos capas consiste en fibras de colágeno. El reforzamiento de esta zona límite por un aumento de su contenido de colágeno mediante la estimulación de los fibroblastos para producir más colágeno lleva a una mejora marcada del aspecto de la celulitis.

Una formulación tópica que contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención, tal como 4-OHT o un compuesto análogo, puede aumentar el contenido de colágeno de la piel vía una estimulación de los fibroblastos. 20 Una formulación tópica que contiene 4-OHT ha demostrado que es superior a 4-OHA. Es razonable suponer que 4-OHT tiene solamente efectos anabólicos. Después de la aplicación a la piel, no se ha podido observar ningún efecto androgénico en este órgano altamente sensible a andrógenos. Aparentemente, 4-OHT es incapaz de ejercer cualquier efecto androgénico, tal como el crecimiento del pelo o espinillas.

25 Igualmente, se puede suponer que también es un objetivo los efectos beneficiosos para casos de aplicación en los que se trate de fortalecer, estabilizar y/o aumentar el colágeno, por ejemplo también aplicaciones a la piel para fines diferentes de la celulitis.

Estrías de la piel, así como atonía de la piel superior

30 Las estrías gravídicas se caracterizan por bandas lineales y lisas de piel de apariencia atrófica que son rojizas al principio y blancas al final. Se deben a un estiramiento de la piel, cuando se gana peso rápidamente, o a estrés mecánico, como en el levantamiento de pesas. No se conoce la patogénesis de las estrías gravídicas. Muestras de biopsia de mujeres con estrías muestran también una disminución de colágeno (Viennet et al., *Arch. Dermatol. Res.* 297(1), 10-17 (2005)). Por tanto el objetivo principal en el tratamiento de estrías es la estimulación de fibroblastos para producir más colágeno. Convencionalmente, se ha intentado esto con un láser de 585 nm de colorante bombeado y excitado con doble lámpara de flash remodelador de colágeno. La longitud de onda de 585 nm corresponde al pico de absorción de hemoglobina. El efecto calentador en estas capas dérmicas desencadena la liberación de 35 varios factores de crecimiento que estimulan la remodelación y reforzamiento del colágeno.

Dichas estrías se han tratado también de acuerdo con la invención con una formulación apropiada que contenía 4-OHT. Los efectos beneficiosos en la síntesis de colágeno producen un mayor espesor de la piel. Aunque las estrías rubras perturban más en una piel clara, las estrías albas son un problema considerable en la piel oscura. En ambos 40 casos, la 4-OHT y aparentemente las sustancias análogas de acuerdo con la presente invención las hacen desaparecer.

Envejecimiento de la piel y arrugas

45 Aunque la prevención del envejecimiento de la piel es el santo grial de las industrias cosméticas y farmacéuticas este problema está tal vez mal enfocado. Las características clínicas y bioquímicas predominantes de la piel envejecida se atribuyen sobre todo al fotoenvejecimiento en vez de a la cronología. Durante muchos años se ha tratado la piel fotodañada usando opciones de tratamiento, tales como tratamientos tópicos, con preparaciones tales como retinoides, α -hidroxiácidos y antioxidantes. Como opción de segundo nivel, se pueden usar procedimientos de rejuvenecimiento facial, tales como la inyección de toxina botulínica, el aumento de tejidos blandos con gel de colágeno o ácido hialurónico, la renovación de la piel, el uso de exfoliaciones químicas, la dermoabrasión y los procedimientos 50 de renovación de la piel con láser que eliminan la epidermis y un espesor variable de la dermis por dermoabrasión o exfoliaciones químicas, con la expectativa de que la reepitelización y la remodelación de colágeno darán como resultado un aspecto más juvenil. El colágeno ha sido uno de los primeros materiales de relleno para una mejora estética y se ha usado durante más de 20 años. En los últimos años, hubo una oleada de nuevos materiales de relleno inyectables, que anticipan más el futuro próximo. No obstante el gran número de productos nuevos para el aumento y 55 relleno de arrugas, todavía sigue empleándose colágeno inyectable solo y en combinación con otros materiales de relleno de arrugas.

En vez de inyectar colágeno en la piel para suavizar las arrugas, un modo más conservador más fácil para aumentar el contenido de colágeno de la piel, cuando perturban las arrugas, es estimular los fibroblastos residentes locales

para producir más colágeno. Esto se puede conseguir fácilmente usando una aplicación tópica de un compuesto de acuerdo con la presente invención, en particular a regiones de la piel de la cara y del escote.

Disminución del tejido adiposo

5 La 4-OHT y compuestos análogos de acuerdo con la presente invención logran verdaderamente el encogimiento del tejido adiposo no por efectos androgénicos. Puesto que tienen efectos anabólicos pronunciados es probable que tales efectos sean responsables de la reducción del tejido adiposo.

Olor corporal y uso como desodorante

10 La bromhidrosis, también conocida como bromidrosis u olor corporal es un fenómeno común en individuos pospuberales. En casos raros la bromhidrosis se puede volver patológica si es particularmente abrumadora o si interfiere de manera significativa con las vidas de los individuos afectados. La bromhidrosis es un estado crónico en el que emana de la piel un olor excesivo, comúnmente desagradable. Este estado, determinado en gran parte por la secreción de las glándulas apocrinas, puede deteriorar sustancialmente la calidad de vida de una persona.

15 Las glándulas secretoras humanas se dividen principalmente en 2 tipos: apocrinas y ecrinas. Las glándulas ecrinas están distribuidas sobre la superficie total de la piel estando implicadas en la termorregulación por medio de la producción de sudor. En contraste, las glándulas apocrinas tienen una distribución limitada que implica las axilas, la piel genital y los pechos. Se encuentran también elementos apocrinos en las zonas periorbital y periauricular. Las glándulas apocrinas no tienen un papel termorregulador pero son responsables de olores característicos de feromonas. La bromhidrosis apocrina es la forma más prevalente y debe ser diferenciada de la bromhidrosis ecrina menos común. Varios factores contribuyen a la patogénesis de la bromhidrosis apocrina. La descomposición bacteriana de la secreción apocrina produce amoníaco y ácidos grasos de cadena corta, con sus olores fuertes característicos. El más abundante de estos ácidos es el ácido (E)-3-metil-2-hexanoico (E-3M2H) que es llevado a la superficie de la piel por 2 proteínas fijadoras del olor de secreción apocrina (ASOB1 y ASOB2). Una de estas proteínas fijadora, ASOB2, ha sido identificada como apolipoproteína D (apoD), un miembro conocido de la familia lipocalina de proteínas portadoras.

25 Se ha mostrado que floras bacterianas de las axilas producen el olor axilar distintivo al transformar precursores no odoríferos del sudor en ácidos volátiles más odoríferos (Natsch, 2002). Los precursores más comunes son E-3M2H y ácido (RS)-3-hidroxi-3-metilhexanoico (HMHA) que se liberan por la acción de la N-alfa-acil-glutamina-aminoacilasa dependiente de zinc específica (N-AGA) de la especie *Corynebacterium*. Se ha demostrado recientemente que esta aminoacilasa libera también otros ácidos odoríferos de conjugados de glutamina en el sudor que pueden ser la base del olor corporal individual.

30 La glándula sudorípara apocrina muestra una alta actividad de la 5 α -reductasa isotipo 1. Las glándulas apocrinas de personas que sufren de osmidrosis muestran mayores concentraciones de DHT que de testosterona. Las glándulas sudoríparas apocrinas muestran el receptor de andrógenos (Beier et al., *Histochem. Cell Biol.* 123(1): 61-65 (2005)). La dotación con receptores de andrógenos está co-relacionada con la altura del epitelio. En la glándula apocrina un epitelio alto está asociado a actividades secretoras.

Puesto que especialmente las glándulas transpiradoras apocrinas poseen receptores de andrógenos, se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la presente invención facilitan una regulación muy rápida y eficaz de la composición de sustancias sebáceas que afectan al olor corporal vía su unión altamente potente a los AR y posiblemente está además favorecida por las actividades conjuntas asociadas a los compuestos de la presente invención.

40 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención actúan como desodorantes en regiones corporales o dérmicas afectadas como las regiones pilosas (especialmente en las axilas), glándulas transpiradoras ecrinas y especialmente apocrinas, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas etc., conduciendo finalmente a un olor corporal bien equilibrado y neutro.

45 La afinidad extraordinariamente alta del compuesto de acuerdo con la presente invención al receptor de andrógenos y el efecto inmediato sobre el olor corporal hacen que sea menos probable una inhibición de la 5 α -reductasa, al menos una sola inhibición, y apoyan la idea de un bloqueo del receptor de andrógenos como mecanismo principal de acción.

50 La mayoría de las glándulas relevantes para el olor corporal se encuentra en el tejido subcutáneo. Por esto es difícil aplicar directamente sustancias eficaces. Para este fin se incluye preferiblemente una sustancia que facilite la penetración en la piel. Se han observado resultados óptimos con una combinación de 4-hidroxitestosterona y la sustancia dimetil-isorbida (Arlasolve DMI), en la que se puede reemplazar la 4-hidroxitestosterona por sus sales y ésteres descritos anteriormente.

La presente invención se ilustra con más detalle por la descripción de los siguientes ejemplos que sirven solamente con fines ilustrativos y de ningún modo han de entenderse de manera limitativa.

55

Ejemplo 1

- 5 El compuesto usado de acuerdo con la presente invención se puede sintetizar como sigue. En una primera etapa se disuelven 2,5 g de testosterona en 100 mL de MeOH frío. Después de añadir 9 mL de NaOH (2%) y 17 mL de H₂O₂ (30%) la mezcla se agita a 4°C durante 24 horas. Los epóxidos resultantes se precipitan en hielo-agua. En una segunda etapa 2 g de los epóxidos secos se disuelven en 200 mL de ácido acético que contiene 2% de H₂SO₄. La solución se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Los productos de reacción se precipitan en hielo-agua. A continuación los productos de reacción se lavan con una solución de NaOH al 1% para hidrolizar los ésteres acetílicos. El rendimiento total de 4-hidroxitestosterona pura está en el intervalo de 40-50%.

Ejemplo 2

- 10 Una crema para administración tópica de acuerdo con la invención puede ser formulada de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de crema:

	4-Hidroxi-17β-acetil-androst-4-en-3-ona	4,5 g
	Alcohol cetearílico	7,5 g
	Cera de parafina	3,0 g
15	Carbómero de sodio	2,5 g
	Miristato de isopropilo	6,0 g
	Monoestearato de sorbitano	1,0 g
	Polisorbato 20	3,0 g
	Alcohol estearílico	2,0 g
20	DMSO	5,0 g
	Agua purificada c.s. hasta	100,0 g

La crema resultante se puede aplicar tópicamente a la piel sobre la región dérmica afectada de un ser humano. Aplicada una vez al día se pueden controlar de esta manera la celulitis, las estrías o las arrugas.

Ejemplo 3

- 25 Se puede formular un gel de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de gel:

	4-Hidroxitestosterona	2,5 g
	Etanol al 95 % en agua	70,0 g
	Carbopol 980	0,5 g
30	Miristato de isopropilo	2,5 g
	Trietanolamina	0,5 g
	Agua purificada c.s. hasta	100,0 g

- 35 El gel resultante se puede aplicar tópicamente en el cuero cabelludo de un hombre que padece calvicie. Alternativamente, el gel resultante se puede aplicar tópicamente a la piel de las piernas de una mujer después de epilación para ralentizar más el crecimiento del vello en estas regiones corporales.

Ejemplo 4

Una solución para uso como pulverización desodorante de acuerdo con la invención se prepara de manera convencional usando la siguiente formulación. Las cantidades están indicadas por 100 g de solución:

	4-Hidroxitestosterona	2,5 g
40	Etanol al 95 % en agua	70,0 g
	Miristato de isopropilo	2,5 g
	Agua purificada c.s. hasta	100,0 g

La pulverización se aplica según se desee a la piel afectada por un olor desagradable, tal como la región axilar. Alternativamente, se puede usar 4-hidroxi-17 β -acetiloxi-androst-4-en-3-ona (éster 17-acético de 4-hidroxitestosterona) en lugar de 4-hidroxitestosterona en la cantidad indicada.

Ejemplo 5

5 Se prepara una composición mezclando los siguientes constituyentes por 100 g de peso total:

4-Hidroxitestosterona	7,5 g
Dimetil-isosorbida (Arlasolve DMI)	15,0 g
Etanol al 95 % en agua	15,0 g
Agua purificada c.s. hasta	100,0 g

10 La composición se usa como pulverización desodorante para ser aplicada tópicamente a las axilas afectadas por un olor corporal desagradable.

Ejemplo 6 (no es parte de la invención reivindicada)

Se pueden fabricar comprimidos, cada uno con un peso de 0,150 g y que contenga 25 mg de la sustancia activa, como sigue (composición para 10.000 comprimidos):

15 4,17 β -Dihidroxiandrost-4-en-3-ona	250 g
Lactosa	800 g
Almidón de maíz	415 g
Polvo de talco	30 g
Estearato de magnesio	5 g

20 Se mezclan la 4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona, la lactosa y la mitad del almidón de maíz; la mezcla se fuerza a pasar luego a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 mm. Se pone en suspensión el almidón de maíz (10 g) en agua caliente (90 mL) y la pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se tritura en un tamiz con un tamaño de malla de 1,4 mm. Luego se añaden la cantidad restante de almidón, el talco y el estearato de magnesio, se mezclan cuidadosamente y se transforma en comprimidos. Los comprimidos se pueden usar oralmente para fines cosméticos.

25

Ejemplo 7 (no es parte de la invención reivindicada)

Se pueden preparar cápsulas, cada una con una dosis de 0,200 g y contengan 20 mg de la sustancia activa (composición para 500 cápsulas):

4,17 β -Dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10 g
30 Lactosa	80 g
Almidón de maíz	5 g
Estearato de magnesio	5 g

Se encapsula esta formulación en cápsulas de dos piezas de gelatina dura, y dosificada a 0,200 g en cada cápsula. Las cápsulas se pueden usar oralmente para fines cosméticos.

35 Ejemplo 8

Se puede formular una pomada para administración tópica de acuerdo con la invención de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de pomada:

17 β -Hidroxi-6-metilenandrost-1,4-dieno	2,5 g
Propilenglicol	25,0 g
40 Miristato de isopropilo	6,0 g
Monoestearato de sorbitano	1,0 g
Polisorbato 80	2,0 g

Alcohol estearílico	2,0 g
Ácido hialurónico	0,1 g
Agua purificada c.s. hasta	100,0 g

5 La pomada resultante se puede aplicar tópicamente a la piel sobre regiones de tejido afectadas por una deficiencia de colágeno.

Ejemplo 9

Se puede formular una pomada para administración tópica de acuerdo con la invención de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de pomada:

4-Hidroxi-17 β -propioniloxi-androst-1,4-dien-3-ona	2,5 g
10 Propilenglicol	20,0 g
Miristato de isopropilo	7,5 g
Dimetil-isosorbida (Arlasolve DMI)	10,0 g
Alcohol estearílico	5,0 g
Agua purificada c.s. hasta	100,0 g

15 La pomada se puede aplicar tópicamente a la piel sobre regiones de tejido afectadas por un alto contenido de células adiposas.

Ejemplo 10 (no es parte de la invención reivindicada)

Se puede formular una composición para inyección de acuerdo con la invención usando las siguientes cantidades de ingredientes:

20 4,17 β -Dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10,0 mg
Alcohol bencílico	5,0 mg
Polisorbato	25,0 mg
Cloruro de sodio	10,0 mg
Agua purificada y esterilizada c.s. hasta	1 mL

25 La composición así preparada se inyecta una vez la semana a un sitio subcutáneo afectado por un contenido insuficiente de colágeno.

Ejemplo 11

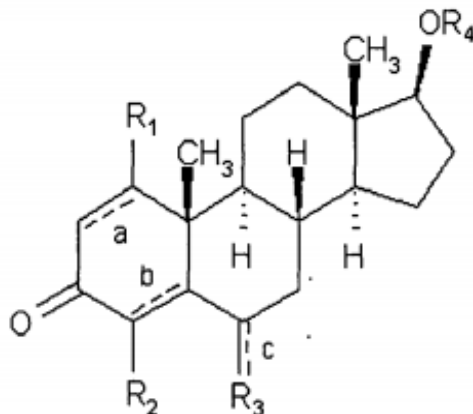
Se puede formular de manera convencional una formulación de gel para una composición en combinación simultánea tópica y cosmética usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de gel:

4-Hidroxitestosterona	2,75 g
Finasterida	1,25 g
Etanol al 80%	10,0 g
Carbopol 934 P	8,0 g
35 PEG 400	2,5 g
Urea	3,0 g
Oleato de etilo	0,5 g
Agua purificada c.s. hasta	100 g

El gel se puede aplicar tópicamente sobre el cuero cabelludo de hombres para aumentar el crecimiento del cabello.

REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico de un compuesto seleccionado de los compuestos que tienen la siguiente fórmula:



5 en donde:

a y c representan respectivamente, independientemente uno del otro, un enlace sencillo o un enlace doble;
b es un enlace doble;

R₁ es hidrógeno o alquilo de C₁ a C₆;

R₂ es hidroxilo y R₃ es un grupo metileno; y

10 R₄ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆ o un grupo acilo de C₁ a C₆;

y sus sales;

o del compuesto 4-hidroxitestosterona (4-OHT) y sus sales o sus ésteres;

o del compuesto 17β-hidroxi-6-metilenandrost-1,4-dieno;

para influir sobre una cualquiera de las seleccionadas de:

- 15
- el aumento del crecimiento de pelos sobre el cuero cabelludo, o reducir el crecimiento de pelos en las regiones corporales distintas del cuero cabelludo;
 - el aspecto de arrugas o estrías en la piel y/o atonía de la piel superior;
 - el fortalecimiento, la estabilización y/o el aumento de los tejidos cutáneos que contienen colágeno;
 - la disminución de tejidos adiposos;
- 20
- la eliminación del olor corporal;
 - la celulitis;

por aplicación tópica de un producto cosmético sobre la piel exclusivamente con fines cosméticos.

2. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es 4,17β-dihidroxiandrost-4-en-3-ona (4-hidroxitestosterona (4-OHT) o 17β-hidroxi-6-metilenandrost-1,4-dieno.

- 25 3. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uso se realiza con la condición de que se obtengan:

- (i) un efecto bloqueante sobre el receptor de andrógenos (AR) y
- (ii) una mayor actividad anabólica.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uso se realiza con la condición de que se obtengan los siguientes efectos o propiedades, solos o combinados:
 - (iii) el compuesto no es aromatizado por la aromatasa;
 - (iv) el compuesto no es reducido por la 5 α -reductasa;
- 5 (v) el compuesto inhibe la 5 α -reductasa;
- (vi) en la forma de su metabolito oxidado de C-17, el compuesto muestra mayor inhibición de la aromatasa.
5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es 4-hidroxitestosterona o sus sales o ésteres.
- 10 6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se usa en combinación un compuesto seleccionado del grupo que consiste en bicalutamida, flutamida, finasterida y 6-azaesteroides.
7. El uso de acuerdo con una cualquier de las reivindicaciones anteriores, en donde se usa dimetil-isosorbida en combinación.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es 4-hidroxitestosterona o sus sales o ésteres.
- 15 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la composición comprende además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en bicalutamida, flutamida, finasterida y 6-azaesteroides.